

Dr hab. med. Zofia Oko-Sarnowska

Poznań, 02.01.2019 r.

I Klinika Kardiologii

Katedra Kardiologii

II Wydział Lekarski

Uniwersytet Medyczny

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Joanny Relewicz

Przedstawiona do oceny rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych pod tytułem „**Mechanizmy subklinicznej dysfunkcji lewej komory serca u chorych na łuszczycę**” poświęcona jest niezwykle ciekawemu zagadnieniu interdyscyplinarnemu z pogranicza kilku dziedzin: kardiologii, dermatologii oraz patofizjologii. Autorka podjęła trudny temat wyjaśnienia mechanizmów doprowadzających do zapoczątkowania dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej lewej komory u chorych na łuszczycę. Problem bardzo istotny klinicznie i epidemiologicznie, bowiem dotyczy około miliona polskich pacjentów, często dotkniętych chorobą w młodym wieku, na progu swojego życia zawodowego i rodzinnego.

Praca ma układ typowy, liczy 80 stron, zawiera 10 tabel oraz 12 rycin. Na piśmiennictwo składa się 117 pozycji dobrze dobranych, aktualnych i nowoczesnych, co ważne, również polskich autorów.

W obszernym, bo liczącym 17 stron wstępie autorka omawia charakterystykę łuszczycy, jej epidemiologię i przebieg naturalny. Szeroko rozwodzi się nad patofizjologią choroby oraz jej związkiem z chorobami układu sercowo-naczyniowego wprowadzając czytelnika w temat rozprawy. Następnie przedstawia potencjalne mechanizmy uszkodzenia mięśnia serca i jego przebudowy na poziomie narządowym, tkankowym i komórkowym. Wiele uwagi doktorantka poświęca biomarkerom uszkodzenia ze szczególnym uwzględnieniem galektyny-3, której znaczenie podkreśla jako mediatora procesu zapalnego, stymulującego włóknienie tkanki mięśnia serca, w efekcie doprowadzając do jego niewydolności.

Autorka badając populację chorych na łuszczycę ze współistniejącymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego postawiła sobie trzy cele. Po pierwsze, ocenę skurczowej i rozkurczowej funkcji lewej komory serca; po drugie, ocenę stężenia galektyny-3 w surowicy chorych i po trzecie, ocenę udziału galektyny-3 w patogenezie zaburzeń czynnościowych lewej komory serca.

Do badania włączono 63 chorych z łuszczycą i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego pod postacią nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, otyłości lub dyslipidemii, których porównano z dobrze dobraną grupą kontrolną bez łuszczycy ale obarczoną w.w. czynnikami ryzyka.

W części poświęconej metodom badania autorka bardzo szczegółowo przedstawia schemat oceny stopnia zaawansowania łuszczycy jako dermatozy oraz skrupulatnie przytacza testy laboratoryjne i metody oznaczeń parametrów biochemicznych krwi użytych w pracy. W dalszej części poświęconej echokardiografii doktorantka zastosowała powszechnie przyjęte wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Echokardiograficznego. Ocena globalnej funkcji skurczowej została oparta na dwupłaszczyznowej metodzie Simpsona po dokładnym, jak zaznacza autorka, obrysowaniu wsierdzia lewej komory. Ten punkt budzi pewne wątpliwości recenzenta co do precyzyjnej oceny frakcji wyrzucania, bowiem w grupie chorych z łuszczycą oraz w grupie kontrolnej pacjenci z nadwagą lub otyłością stanowili odpowiednio 65 i 79%, z średnim BMI w grupie chorych z łuszczycą wynoszącym prawie 30kg/m^2 . Autorka nie podaje czy z powodu trudności technicznych w dokładnej wizualizacji granic wsierdzia, które w obrazowaniu echokardiograficznym u osób z otyłością są częste, istniała konieczność oceny orientacyjnej, wizualnej a więc subiektywnej. Te same trudności mogły się pojawić przy ocenie regionalnego odkształcenia lewej komory i wpływać na ostateczny wynik uśrednionego globalnego odkształcenia podłużnego (GLS) lewej komory. W pracy nie znalazłam również odniesienia w zastosowanej metodzie STE dla szczegółowej oceny funkcji skurczowej lewej komory do rekomendacji, innej niż oprogramowanie EchoPAC. Autorka nie przytacza w tej części w jaki sposób określano czas zamknięcia zastawki aortalnej i czy występowały regionalne zaburzenia podłużnego odkształcenia z postsystolicznym skracaniem podłużnym, co powinno być widoczne w subkinicznej dysfunkcji mięśnia lewej komory. Opis tej części metody jest bardzo ogólny i wyraźnie odbiega od szczegółowego omówienia innych stosowanych metod, w tym bardzo dokładnie i trafnie zastosowanej

techniki oszacowania funkcji rozkurczowej lewej komory, opartej na jasnych i nowoczesnych kryteriach rekomendowanych przez europejskie i amerykańskie towarzystwa echokardiograficzne. Doktorantka wykazuje pewną niekonsekwencję w interpretacji wyników GLS. We wstępie, opierając się na jednej metaanalizie z 2013 roku, podaje zakres norm tego parametru bardzo szeroki od -15,9 do -22,1%, co bez podania średniej wynoszącej -19,7% z 95% CI (-20,4 do -18,9%) wprowadza w błąd czytelnika mniej obeznanego z w.w. metodą oceny funkcji skurczowej LK. Cytowana praca była oparta na różnych systemach *software*, które, aczkolwiek zbliżone w ocenie deformacji podłużnej, to jednak nie są identyczne. Doktorantka korzystała z oceny GLS w oparciu o system GE i stację EchoPAC PC wersja 113., których wartości referencyjne średnie są o 2% wyższe niż systemy firm Philips czy Siemens. W wynikach doktorantka słusznie uznaje wartość średnią GLS -17% za obniżoną, wskazującą na dysfunkcję skurczową LK.

Uwagi

Materiał i metody badań:

Rycina 1 zawiera błędne informacje: na wykresach kołowych podane cyfry odpowiadają liczebności pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, nadwagą/otyłością i zaburzeniami lipidowymi a nie ich procentowym udziałem w badanych grupach z łuszczycą i kontrolnej. Prawidłowe wartości podano w tabeli 2. Wynika z niej, że nadciśnienie tętnicze występowało nie u 37% ale u 37 chorych co stanowi 59%; cukrzyca typu 2 nie u 16% a 16 pacjentów z łuszczycą czyli 25% chorych w tej grupie; nadwagę i otyłość stwierdzano aż u 65% chorych a nie u 41% jak wynika z cytowanej ryciny 1. Podobny błąd dotyczy zaburzeń lipidowych w obu grupach badanych. Oczywistym błędem było zastosowanie wykresu kołowego zamiast słupkowego do opisu charakterystyki obu grup.

Zaburzenia lipidowe stwierdzano u 68% chorych z łuszczycą i 54% w grupie kontrolnej ale tylko 37% pacjentów z łuszczycą i zaburzeniami lipidowymi i 55% pacjentów z grupy kontrolnej i dyslipidemią otrzymywało statyny. Brakuje informacji czy pozostali chorzy otrzymywali inne leczenie hypolipemizujące, bowiem jak wynika z tabeli 3 pacjenci z obu grup nie byli optymalnie leczeni mimo obecności przynajmniej jednego czynnika ryzyka

chorób sercowo-naczyniowych. Doktorantka nie odnosi się również do tej kwestii w omówieniu.

Wyniki:

Doktorantka w swojej dysertacji szczegółowo analizuje wpływ czynników demograficznych, klinicznych, wskaźników laboratoryjnych oraz parametrów przebudowy serca na funkcję skurczową i rozkurczową lewej komory. Stwierdzone istotne różnice pomiędzy grupami w zakresie skurczowego odkształcenia LV w kierunku podłużnym (GLS), wskaźnika E/e' oraz e' przegrodowego poddaje ocenie jedno i wieloczynnikowej metodą regresji. O ile w pierwszej analizie wykazano wiele powiązań między parametrami klinicznymi związanymi z otyłością i nadciśnieniem tętniczym, o tyle dzięki zastosowaniu regresji wielokrotnej krokowej udało się udowodnić wpływ galektyny-3 na wszystkie w.w. wskaźniki funkcji skurczowej i rozkurczowej LV. Dodatkowo stwierdzone powiązania między dysfunkcją skurczową i rozkurczową a wskaźnikami laboratoryjnymi zapalenia i insulinoopornością w grupie chorych na łuszczycę trafnie wpisują się w patofizjologiczne rozważania doktorantki określone pojęciem „marszu łuszczycowego”.

W pracy autorka wykazała istotną zależność pomiędzy wskaźnikiem funkcji rozkurczowej E/e' a stężeniem galektyny-3 w obu grupach z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Doktorantka we wstępie omawia przydatność rezonans magnetycznego serca (CMR) jako metody oceny zwłóknienia mięśnia serca, zwracając uwagę na różne techniki oceny zwłóknienia ogniskowego i śródmiąższowego. Niestety, metoda ta nie znalazła zastosowania w przytaczanej pracy a w omówieniu poświęcono CMR jedno zdanie. Szkoda, bowiem zastosowanie metody *T1 mappingu* mogłoby wzbogacić materiał badawczy o cenne informacje dotyczące różnic w objętości pozakomórkowej pomiędzy grupami, zwłaszcza w kontekście kluczowego dla pracy wpływu galektyny-3 na proces zwłóknienia miokardium.

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać kilka błędów edytorskich, wszystkie dotyczą braków w prawidłowym opisanu osi na wykresach prezentowanych na rycinach 3 (brakuje jednostek dla galektyny-3), 7 (brakuje miary dla GLS i jednostek dla galektyny-3), 8 (jednostki dla galektyny-3) oraz 9 (ponownie brakuje jednostek dla galektyny-3).

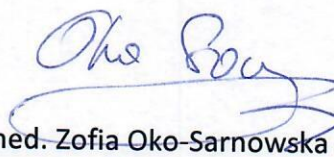
Przedstawiona do recenzji praca napisana jest poprawnym stylistycznie językiem, myśli formułowane są jasno, bez zbędnych zawiłości. Autorka nie uniknęła kilku błędów

stylistycznych, gramatycznych i interpunkcyjnych, które nie ujmują jednak korzystnego wrażenia po lekturze. Kilka błędów edytorskich znajduje się również w części dotyczącej piśmiennictwa. Autorka stosuje dwie metody podawania numeracji stron; w dwóch przypadkach brakuje takich informacji (pozycje 36 i 77).

Przechodząc do wniosków z zadowoleniem należy zauważyć, że są jasno sformułowane i odpowiadają celom, które postawiła sobie doktorantka przy planowaniu pracy. Uważam jednak, że wniosek 1b jest powtórzeniem wyniku. Recenzent proponowałby umieszczenie „zwiększonego stężenia galaktyny-3” we wniosku 2.

Wymienione przeze mnie uwagi wskazują z obowiązku recenzenta, nie umniejszają one jednak istotnych walorów ocenianej pracy; ułatwią dokonanie korekty przed przygotowaniem materiału do publikacji.

Reasumując, przedstawiona do oceny dysertacja spełnia wszystkie wymogi stawiane rozprawie na stopień doktora nauk medycznych. Mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im Piastów Śląskich we Wrocławiu dysertację lek. Joanny Relewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na nowatorskie ujęcie tematu o dużej wadze nie tylko naukowej ale również istotnej klinicznie i epidemiologicznie wnoszę o jej wyróżnienie.



Dr hab. med. Zofia Oko-Sarnowska